1906

# Über Ausscheidung des Veronals bei chronischem Veronalgebrauch.

## Eine Experimental-Untersuchung.

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Grossherzoglich Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

**August Hofmann**

aus Alsfeld.

**Giessen 1906.**

Brühl'sche Univ.-Buch- und Steindruckerei. R. Lange.

# Über Ausscheidung des Veronals bei chronischem Veronalgebrauch.

Eine Experimental-Untersuchung.

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Grossherzoglich Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

August Hofmann

aus Alsfeld.

Giessen 1906.

Brühl'sche Univ.-Buch- und Steindruckerei. R. Lange.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
zu Giessen.

Referent: Professor Dr. Geppert.

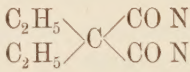
Durch die im Jahre 1900 in dem Archiv für Experimentelle Pathologie und Therapie erschienene Arbeit von Dr. Edwin Faust wurde die Frage nach der Ursache der Angewöhnung an Morphin dahin gelöst, dass dieselbe bedingt ist durch die Fähigkeit des Körpers, das Morphin durch Zerstörung unwirksam zu machen. Faust fütterte Hunde längere Zeit hindurch mit Morphin, steigerte die Gaben mit zunehmender Angewöhnung und bestimmte von Zeit zu Zeit die Menge des ausgeschiedenen Morphins im Kot; der Harn konnte unberücksichtigt bleiben, da nach den Arbeiten Stolnikow's, Stark's, und Harrington's, darin weder Morphin noch Zersetzungsprodukte desselben nachweisbar sind. Bei akuter Vergiftung trat Morphin zu 70.9 % am 2. bis 6. Tag und 61.45 % am 12. und 13. Tage, bei einem anderen Hund zu 62.21 % im Kot auf. Bei chronischer Vergiftung konnte bei dem ersten Versuchshund schon nach Beginn der vierten Fütterungswoche Morphin nur noch zu 26.5 % nachgewiesen werden, schliesslich zu 7.85 % und im Kot des 38. und 39. Tages waren gar nur 4.21 % nachweisbar. Bei einem anderen Versuchshund, bei dem Faust die täglich subkutan einverleibte Morphinmenge in 118 Tagen von anfänglich 0.045 auf 3.5 g allmählich steigerte ging der Prozentsatz von 19.99 in der zweiten Woche auf 7.57 in der fünften Woche herunter, und von der elften Woche ab war weder im Kot noch im Harn Morphin nachweisbar. Bei einem weiteren Hund enthielt der Kot schon am 35. Tage kein Morphin

mehr. Die Organe dieses Hundes wurden auf Morphin untersucht und es gelang der Nachweis desselben nur im Magen- und Darminhalt in geringer Menge.

Es unterliegt somit das Morphin nach eingetretener Gewöhnung des Organismus der Tiere einer Zersetzung ähnlich wie die Nahrungsstoffe und andere Verbindungen.

Da in der neueren Zeit das Veronal in vielen Fällen berufen war, an die Stelle des Morphins zu treten, dürfte die Frage, wie gestalten sich die Ausscheidungsverhältnisse bei Veronal, ein gewisses Interesse beanspruchen.

Das Veronal, der von der Firma E. Merck, Darmstadt zuerst in den Handel gebrachte Diaethylmolonylharnstoff, hat die Formel



Es ist in den Arzneischatz eingeführt worden durch eine in dem 3. Heft der Therapie der Gegenwart erschienene Arbeit von Dr. Emil Fischer und Freiherrn Dr. von Mering, und es ist das Veronal das Produkt direkter, zielbewusster Forschung. Für die Alkohole und die zur Gruppe der Disulfone gehörigen Somnifera war es bekannt, dass die schlafmachende Wirkung derselben stark beeinflusst wird durch die Anzahl der Aethylgruppen. Beide Forscher untersuchten nun andere Stoffe, die ein mit mehreren Aethylgruppen beladenes und tertiär oder quaternär gebundenes Kohlenstoffatom enthalten, auf die schlafmachende Wirkung und es gelang ihnen, eine neue grosse Klasse von Schlafmitteln dieser Art aufzufinden: Harnstoffderivate, von denen die einen sich von der Dialkylessigsäure ableiten, die anderen Abkömmlinge der Diaethylmalonsäure mit cyklischer Struktur darstellen. Durch eingehende Versuche an Hunden wurde als wichtigster Körper der II. Gruppe der Diaethylmalonylharnstoff erkannt und unter dem Namen Veronal zur Prüfung am Krankenbett empfohlen.

Veronal wird durch Kondensation von Harnstoff und Diaethylmalonsäureester dargestellt. Es ist ein weisses, geruchloses, schwach bitterschmeckendes Krystallpulver vom Schmelzpunkt 191, das sich bei 20° im Verhältnis 1 : 145 in Wasser löst, bei 100° in 12 facher Menge, ferner löslich in Äther, Aceton, Essigäther, warmem Alkohol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Eisessig, Ligroin, Benzin, Amylalkohol, schwerer in trockenem Petroläther und warmem Anilin, ziemlich schwer im warmem Benzol. Ebenso wird es scheinbar ohne jede Veränderung in kalter konzentrierter Schwefelsäure gelöst, auch von kalter Natriumcurbonat- und kalter Ätzkalilösung wird es ohne Zersetzung aufgenommen, wobei die Alkalisalze des Veronals entstehen, die wasserlöslicher sind als das Veronal selbst. Die Salze des Veronals schmecken sehr bitter und bilden sich sehr leicht, so schon durch die Alkalien der Milch.

Der qualitative Nachweis des Veronals ist durch folgende Methoden zu führen:

1. Durch die Schmelzpunktbestimmung;
2. Beim Eintragen von Veronal in schmelzendes Ätzkali entwickelt sich Ammoniak; beim Ansäuern der erkalteten Schmelze mit verdünnter Schwefelsäure entweicht Kohlendioxyd und Geruch nach Fettsäuren tritt auf;
3. Die gesättigte wässerige Lösung gibt nach dem Ansäuern mit Salpetersäure auf Zusatz von Millon's Reagens eine weisse gallertige Füllung;
4. Mit Flückiger's Reagens;
5. Mit Mandelin's Reagens;
6. Mit Wenzel's Reagens;
7. Mit Froehde's Reagens;
8. Mit Denigès' Reagens.

Die physiologische Wirkung des Veronals ist unter anderen von Kleist durch eingehende Versuche an Fröschen, Hunden und Kaninchen erforscht worden. Er injizierte

Fröschen direkt in den Rückenlymphsack sowohl als auch subkutan teils in Wasser gelöstes, teils darin nur aufgeschwemmtes Veronal und konnte Lähmung des Gehirns sowohl als auch des Rückenmarks nachweisen. Zuerst wird das Gehirn beeinflusst, da zuerst die willkürlichen Bewegungen und erst später die Reflexbewegungen sistieren. Subkutane Injektionen in den einen Hinterschenkel eines intraspinal-injizierten Frosches, bei dem durch einen Scheerenschnitt durch die obersten Halswirbel die störende Wirkung des Gehirns ausgeschaltet war, hatten keinen Einfluss auf die Reaktionszeit. Es kann somit gefolgert werden, dass das periphere Nervensystem durch Veronal nicht beeinflusst wird. Strychnin hat auf die lähmende Wirkung des Veronals keinen antagonistischen Einfluss, wohl aber vermag nach den Beobachtungen Spann's Veronal die Strychninwirkung herabzusetzen, beziehungsweise aufzuheben. Nach Dosen von 0,04 bis 0.15 pro kg Körpergewicht tritt bei Hunden Schlaf ein. Derselbe ist tief aber begleitet von Unruheerscheinungen, öfterem Umherwerfen und einem auffälligen Zittern über den ganzen Körper, das den Eindruck eines andauernden Schüttelfrostes macht. Die Nachhand erscheint schon vor Eintritt des Schlafes gelähmt.

In den Mund gebracht, ruft Veronal reichlichen Speichelfluss hervor. Auf die Schweissabsonderung scheint es bei normalem Körper keinen Einfluss zu haben. Die Nachtschweisse der Phtysiker vermag es hintanzuhalten. Nach hohen aber nicht toxischen Dosen konnte Laboucle keinerlei Störung der Atmung beobachten. Edhem sah bei toxischen Dosen bei Tauben eine beträchtliche Atmungsverzögerung. Die Wirkung auf den Blutdruck ist noch nicht genügend erforscht. Nach Laboucle soll es keinen Einfluss auf denselben haben. Auf die Blutgefässe der Nieren wirkt es erweiternd ein, wie ein Versuch Kleist's beweist. — Die letale Dosis beträgt bei Warm- und Kaltblütern etwa 1 g pro kg Körpergewicht.

Veronal wirkt in Lösung schneller als in Substanz. Am langsamsten kommt es zur Wirkung bei subkutaner Applikation. Hier tritt die Wirkung erst nach grossen Dosen und nach mehreren Stunden auf und die Resorption ist noch nach Tagen nicht beendet. Schneller, etwa nach $^1/_2$ bis 1 Stunde, wirkt es per os gegeben, wobei sich im alkalischen Darminhalt die leichtlöslichen Salze bilden, noch schneller bei rektaler Applikation, bei welcher der Schlaf tiefer ist und länger anhält. Bei intravenöser Injektion tritt der Schlaf sofort ein.

Die Ausscheidung des Veronals aus dem Körper erfolgt durch die Nieren und lässt sich schon 40 Minuten nach intravenöser Injektion nachweisen. Jedoch dauert es eine geraume Zeit bis sich sämtliches Veronals ausgeschieden hat. So gewann Kleist bei einem $1^1/_2$ kg schweren mit 2.5 g Veronal per os behandelten Hunde noch nach 31 Stunden 0.04 g, nach 51 Stunden noch 0.07 g Veronal im Harn wieder. Beim Menschen haben von Mering und Fischer, von denen auch die erste Methode des quantitativen Nachweises aus Harn stammt, bei einer erwachsenen männlichen Person, die an zwei aufeinander folgenden Tagen morgens und abends je 1 g Veronal per os erhielt, also im ganzen 4 g, aus dem Harn des

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. | Tages | | 0.48 g |
| 2. | „ | | 1.16 g |
| 3. | „ | noch | 0.35 g |
| 4. | „ | „ | 0.35 g |
| 5. | „ | „ | 0.15 g |

Veronal wiedergewonnen.

Es scheint, als ob Veronal seine Ausscheidung selbsttätig reguliere, da, bei Hunden wenigstens, eine auffällige Polyurie zu beobachten ist.

Bei Hunden setzt Veronal die Körpertemperatur um 1 bis 3° herunter, was Trautmann auf eine Verminderung

des Eiweisszerfalls bezogen wissen will. Trautmann wies nämlich experimentell nach, dass bei Veronalgebrauch im Harn weniger Stickstoff ausgeschieden wird.

Zur Lösung der im Eingang gestellten Frage, wie es sich mit den Ausscheidungsverhältnissen des Veronals bei längere Zeit fortgesetztem Gebrauch verhalte, stellte ich einen Fütterungsversuch an einer Hündin an.

Zunächst galt es die in der Litteratur beschriebenen Methoden zum Isolieren des Veronals aus Harn zu prüfen.

Es waren zwei derartige Methoden bekannt:

1. Die von v. Mering.
2. Die von Molle.

Erstere ist folgendermassen: Der mit Veronal versetzte Harn wird zunächst in Luftleere auf $^1/_{15}$ seines ursprünglichen Volumens eingedampft und dreimal mit je 300 g Äther geschüttelt. Zur Trennung des Äthers von der wässerigen Lösung, die zusammen eine schleimige Emultion bilden, bedarf es starken Zentrifugierens. Der Äther wird verdampft, das zurückbleibende, stark gefärbte kristallinische Produkt in Wasser aufgenommen, $^1/_2$ Stunde lang in einem Kölbchen am Rückflusskühler mit einer Messerspitze Tierkohle gekocht und das Filtrat durch Abkühlen auf 0° zur Kristallisation gebracht.

Mittels dieser Methode gelingt es 89 % des einer bestimmten Menge Harns zugefügten Veronals wiederzugewinnen. Die Verluste erklären sich durch die Kompliziertheit des Verfahrens, das Kochen mit Tierkohle und durch eine geringe Flüchtigkeit des Veronals. Für mich lag die Hauptschwierigkeit der Methode in dem Zentrifugieren der Aetherharnemulsion, da mir eine dazu geeignete Zentrifuge nicht zur Verfügung stand.

Ich versuchte deshalb die Methode etwas abzuändern und durch Zusatz von Chloroform (50 zu 100 Äther) die Emulsion zu vermeiden. Es gelang wohl bisweilen eine

etwas schnellere Trennung, sie liess sich jedoch nicht immer erreichen.

Bei einem anderen Versuche löste ich 0.358 Veronal kalt in 200 ccm Menschenharn, machte mit Schwefelsäure kongosauer und schüttelte ohne vorheriges Eindampfen mit je 100 ccm Aether viermal aus. Auch hierbei traten starke Emulsionen auf, die sich jedoch durch leichtes Erwärmen und längeres Stehenlassen trennten. Der Äther wurde abdestilliert, der Rückstand in 10 ccm Wasser gelöst, ohne Tierkohle filtriert, auf $1^1/_2$ ccm eingeengt und mit 1 ccm Wasser nachgewaschen, getrocknet und gewogen. Resultat 0.320 g Veronal = 89 %. Doch schien mir auch diese Arbeitsweise wegen der immerhin recht starken Emulsionen für ein quantitatives Arbeiten ungeeignet.

Ich wandte mich daher der Molle'schen Methode zu, bei der diese Schwierigkeit wegfällt. Molle beschreibt das Verfahren in folgender Weise: Der zu untersuchende Harn wird mit Bleiacetatlösung versetzt, bis keine Fällung mehr erfolgt, der Niederschlag abfiltriert und gut ausgewaschen. Das Filtrat sättigt man mit Schwefelwasserstoff, trennt vom Bleisulvid, wäscht abermals gut aus und verjagt aus dem Filtrat den überschüssigen Schwefelwasserstoff durch Hindurchsaugen von Luft. Nun erhitzt man die auf das doppelte Volumen mit Wasser verdünnte Flüssigkeit mit guter Tierkohle, filtriert, wäscht mit heissem destilliertem Wasser gut aus und dunstet auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen ein. Die erkaltete Flüssigkeit sättigt man mit Kochsalz und schüttelt dreimal mit Äther aus. Nach dem Verdunsten des Äthers wird zur Entfernung der geringen Mengen mit ausgezogener Essigsäure im Vacuumexsiccator getrocknet. Auf diese Weise konnte Molle 90 % von dem im Harn gelösten Veronal wiedergewinnen.

Diese Angaben kann ich bestätigen. Ich erhielt von 0,357 g in 200 g alkalischen Hundeharns gelösten Vero-

nals 0,337 g = 94% wieder. — Das Verfahren konnte jedoch etwas vereinfacht werden durch Fällen des Bleies mittels Schwefelsäure. Ich verfuhr also folgendermassen: In 200 g alkalischen Hundeharns wurden 0.3873 g Veronal gelöst. Hierzu etwa 30 ccm einer 33% Lösung Bleiacetat bis zur vollständigen Füllung gesetzt, der Niederschlag mittels einer Nutsche abgesaugt, Filtrat mit Schwefelsäure kongosauer gemacht, filtriert, Filtrat auf etwa $^1/_{10}$ eingedampft, mit einer Messerspitze Kohle öfters aufgekocht, heiss in einen Scheidetrichter filtriert und nun sechsmal mit je 100 g Äther je 10 Minuten lang ausgeschüttelt. — In der besonders behandelten sechsten Ausschüttelung keine Spuren Veronal. — Äther verdampft, Rückstand enthält Essigsäure, die im Vacuumexsiccator ziemlich vertrieben wird. Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Tierkohle einigemal aufgekocht, filtriert, eingeengt, Krystalle abgesaugt. Lauge nochmals mit Tierkohle behandelt und in tariertem Tiegel eingedampft. Es wurden

| | |
|---|---|
| wiedergewonnen | 0,344 dazu |
| aus der Lauge | 0,021 |
| | = 0,365 = 94.24% |

Da diese Methode auch in Kontrollversuchen brauchbare Resultate lieferte, habe ich mich ihrer bedient.

Es galt nunmehr ein Versuchstier längere Zeit hindurch mit Veronal quantitativ zu füttern, den Harn ohne Verluste aufzufangen und daraus die von dem Körper ausgeschiedene Veronalmenge zu bestimmen. Es stand mir eine etwa $^5/_4$ jährige Foxterrierhündin zur Verfügung, die ich zum Auffangen des Harns in einem Käfig hielt, dessen Seitenwände aus Blechplatten und dessen Boden aus einem Drahtnetz bestand, auf das auf der oberen Hälfte ein Sack als Lager genäht wurde. Der Käfig ruhte auf einer mit Abflussrohr versehenen Pfanne, die auf der einen Seite etwas höher gestellt wurde, sodass der Harn rasch abfloss

und in einem untergestellten Gefäss aufgefangen wurde. Die Hündin gewöhnt sich leicht daran, ihren Urin nicht auf den Sack, sondern auf die freie Seite zu entleeren. Der Deckel des Käfigs bestand aus einem aufklappbaren Drahtnetz, das die Beobachtung des Hundes gestattete. Bevor ich mit der Veronalfütterung begann, stellte ich aus dem Durchschnitt dreier Wochen die tägliche Harnmenge auf 217 g fest. Der Harn war nur leicht getrübt und stets alkalisch. Die Futteraufnahme war infolge des Eingesperrtseins mässig. Die Gewichtszunahme betrug deshalb auch nur 150 g, von 5600 g am 20. II. 05 auf 5750 g am 7. III. 05.

Nachdem das Tier einigermassen an die Gefangenschaft gewöhnt war, begann ich mit der Veronalfütterung, die anfangs in der Weise geschah, dass ich das Pulver in Wasser löste und der Hündin einschüttete. Da sich dieselbe hierbei häufig verschluckte, versuchte ich die Lösung mit Milch einzugeben, die anfangs freiwillig genommen wurde, später aber auch eingeschüttet werden musste. Am besten konnte ich das Veronal in Fleischkügelchen beibringen, besonders gut in Pferdefleisch-Frikadellen.

In den ersten 14 Tagen wurde der Harn jeden Tages auf Veronal verarbeitet, von der dritten Woche ab der Harn jeder Woche, der der letzten drei Tage (48., 49., 50. Tag) für sich besonders. Zur Verhinderung der Fäulnis wurde etwas Chloroform zugesetzt. Die Fütterung begann mit kleinen Dosen, welche langsam auf etwas über 1 g gesteigert wurden; vom 10. Tage ab wurden täglich ca. 0.5 g gegeben bis zum 50. Tage, an welchem ich den Versuch abbrach.

Bezüglich der Ausscheidungsverhältnisse war zunächst noch festzustellen, ob nicht etwa Veronal auch durch den Kot ausgeschieden würde. Zu diesem Zwecke wurden zwei Versuche angestellt. Kot zweier Tage der dritten

und zweier der vierten Fütterungswoche wurde im Trockenschrank bei etwa 70° getrocknet, zerrieben und in Wasser auf dem Wasserbade etwa 24 Stunden maceriert, mit Bleiacetat gefällt, filtriert, Filtrat mit Schwefelsäure kongosauer gemacht und durch dreifaches Filter filtriert. Filtrat musste zwei Tage hindurch stehen, bis es sich in den oberen zwei Dritteln aufhellte. Dieser Teil wurde vorsichtig abgegossen, eingedampft und mit Äther sulf. dreimal je 10 Minuten lang ausgeschüttelt. Die auftretenden Emulsionen konnten durch Äther petrolei 1:2 beseitigt werden. Nach Verdampfen des Äthers blieb nur ein geringer schmieriger Rückstand, in welchem kein Veronal nachweisbar war. Mithin konnte der Kot unberücksichtigt bleiben.

Im Harn, den ich in der anfänglich beschriebenen Weise behandelte, gelang es mir, wie aus untenstehender Tabelle ersichtlich ist, in der ersten Woche 62,9 % des angewandten Veronals wiederzugewinnen. Es liegen also die Verhältnisse genau so wie beim Menschen, bei dem ja auch 62 % durch Fischer und von Mering nachgewiesen werden konnten. Der geringe nicht in Frage kommende Unterschied ist bedingt durch die Verschiedenheit der Methode.

Es wurden in der ersten Woche gegeben:

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Am | 7. III. | vormittags | $10^{\text{Uhr}}$ | 0.443 g, | davon | wiedergewonnen | 0.204 | = 46.05 % | *) |
| „ | 8. III. | „ | $10^{30}$ „ | 0.574 „ | „ | „ | 0.302 | = 51.59 % | |
| „ | 9. III. | „ | $9^{25}$ „ | 0.713 „ | „ | „ | 0.470 | = 65.9 % | |
| „ | 10. III. | „ | $10^{30}$ „ | 0.883 „ | „ | „ | 0.578 | = 65.44 % | |
| „ | 11. III. | „ | $9^{15}$ „ | 1.042 „ | „ | „ | 0.584 | = 56.04 % | |
| „ | 12. III. | „ | 11 „ | 0.563 „ | „ | „ | 0.308 | = 54.73 % | |
| „ | 13. III. | „ | $8^{45}$ „ | 1.037 „ | „ | „ | 0.734 | = 70.77 % | |
| I. Woche | | | | 5.255 g, | „ | „ | 3.180 | = 60.51 % | |

In der zweiten Woche wurden gegeben:

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Am | 14. III. | vormittags | 9 Uhr | 1.117 g, | davon | wiedergewonnen | 0.736 | = 65.89 % | *) |
| „ | 15. III. | „ | 9 „ | ca. 0.1 „ | „ | „ | 0.168 | = ca. 168 % | } 45.7 |
| „ | 16. III. | nachmittags | 4 „ | 0.552 „ | „ | „ | 0.140 | = 25.35 % | } |
| „ | 17. III. | vormittags | $9^{45}$ „ | 0.5196 „ | „ | „ | 0.396 | = 76.22 % | |
| „ | 18. III. | „ | 9 „ | 0.646 „ | „ | „ | 0.392 | = 60.72 % | |
| „ | 19. III. | „ | $11^{30}$ „ | 0.583 „ | „ | „ | 0.332 | = 56.94 % | |
| „ | 20. III. | „ | $9^{15}$ „ | 0.536 „ | „ | „ | 0.345 | = 64.44 % | |
| II. Woche | | | | 4.0535 g | „ | „ | 2.509 | = 61.88 % | |

| | Summa der Gaben | Veronal-Beute | % |
|---|---|---|---|
| III. Woche | 3.9315 g | 2.14 | = 56.97 % |
| IV. „ | 3.9128 „ | 2.31 | = 59.03 % |
| V. „ | 3.705 „ | 2.24 | = 60.45 % |
| Letzte 3 Tage | 1.530 „ | 0.924 | = 60.39 % |

*) Die Zahlen sind berechnet auf die Gaben des vorhergehenden Tages; d. h. also sie beziehen sich auf die Veronalmenge, die binnen 24 Stunden nach der Gabe ausgeschieden wurde.

Das wiedergewonnene Veronal war von schöner heller Farbe, in der charakteristischen Form kristallisiert und hatte den Schmelzpunkt 191° C.

Aus obiger Versuchsreihe geht somit hervor, dass im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Morphium die Fähigkeit des Körpers das Veronal zu zerstören mit der Dauer des Gebrauches nicht zunimmt, denn es erscheint noch nach 50 Tagen zum gleichen Prozentsatz im Harn.

Es hat diese Tatsache eine gewisse, wenn auch nicht direkt entscheidende Bedeutung für die Lösung der Frage ob nach längerem Gebrauch eine Angewöhnung des Körpers gegenüber Veronal eintritt. Bei meinem Hunde war nichts von Angewöhnung zu konstatieren. Ebenso heben es die meisten Forscher (Lilienfeld, Poly, Rosenfeld, Mendel, Laudenheimer, Lindner, Dumont-Cailliau, Verrhogen, Tisarski, Steiner, Weber, Bonvecchiato, v. Kaau, Montagnini, Ruschkow) gerade als Vorzüge des Veronals hervor, dass eine Angewöhnung nicht stattfindet. Nach anderen (Jolly, Oppenheim, Berent, Thommsen, Spielmeyer, Luther, van Rusen, Abraham) kommen Fälle vor, in denen die hypnogene Kraft nach längerem Gebrauch nachgelassen oder gar im Stich gelassen hat. Falls diese Beobachtungen nicht auf besondere Zufälle zurückzuführen sind, wird man die Ursache hiertür in anderen Momenten als beim Morphium suchen müssen, vielleicht in einer Angewöhnung des Nervensystems.

Mein Versuch gab mir Gelegenheit das Veronal auch nach anderer Richtung hin zu studieren. So konnte ein auffälliger Unterschied beobachtet werden zwischen der Wirkung bei Applikation in gelöstem und der bei Einverleibung in ungelöstem Zustand. Nach 0.5 Veronal gelöst in Wasser oder Milch wurde Schlaf erzeugt, während es

in Substanz in Fleisch gegeben nur Mattigkeit zur Folge hatte.

Am 1. Tage erreichte ich mit 0.443 g (gelöst in Wasser) schon nach 40 Minuten Taumeln, nach 1 Stunde etwa einstündigen festen Schlaf mit nachfolgender dreistündiger Mattigkeit. Am 2. Tag trat sofort nach dem Eingiessen von 0.5741 (gelöst in Wasser), obwohl vorher keine Nachwirkung der Gabe des 1. Tages bemerkbar war, Taumeln auf dergestalt, dass der Versuchshund besonders bei Wendungen umfiel. Am 3. Tag zeigt er schon 10 Minuten nach der Gabe von 0.7132 (in Wasser gelöst) Mattigkeit, schliesst ab und zu die Augen, liegt nach 1 Stunde mit gesenktem Kopf im Käfig und es fällt ihm schwer die Augen offenzuhalten. Futter nimmt er auf, zeigt besonders vermehrten Durst. Beim Herausnehmen aus dem Käfig rührt er sich nicht. Auf den Beinen kann er nicht stehen. Er versucht sich mit den Vorderbeinen vorwärts zu bewegen, wobei er das Hinterteil nachschleift Am anderen Morgen war er geradezu auffällig munter, bekommt 10 Uhr 30 0.8832 Veronal (in W. gel.), wird um 11 Uhr taumelig und schläft von $^1/_2$1 bis $^1/_2$5, darauf frisst er sehr gierig, spielt mit einer anderen Hündin, stellt sich aber dabei sehr täppisch an. Beim Laufen im Freien überschlägt er sich häufig und taumelt oft zur Seite als ob ihn der Wind umblase. Die Dosis von 1.117 = 0.184 pro kg Körpergewicht wirkt toxisch. Er verfällt in sehr tiefen Schlaf und der Kot ist noch bis zum folgenden Tage dünn, ebenso hält die Mattigkeit an und die Fresslust ist ganz weg. Am 10. Tag hat er sich wieder vollständig erholt und bekommt von nun ab täglich 0.5 g in Fleischkugeln.

Eine auffällige Wirkung hatte Veronal auf die Harnausscheidung. Aus dreiwöchentlichem Durchschnitt war die tägliche Harnmenge auf 217 g festgestellt und schnellte nun auf einmal auf 535,5 g am 1. Tage in die Höhe. Diese

Polyurie dauert, wie aus untenstehender Tabelle ersichtlich ist, die ersten 8 Tage hindurch an, hört auf mit dem Durchfall am 9. und 10. Tage, um hier in eine Harnverminderung umzuschlagen, setzt dann am 11. Tage wieder ein und bleibt, wenn auch in etwas vermindertem Masse, bis zum Ende des Versuchs bestehen. Der Harn wurde verschiedentlich auf Eiweiss untersucht mit negativem Ergebnis. Er war nur ganz leicht getrübt und reagierte alkalisch, nur einigemal schwach sauer.

## Tabelle der täglichen Harnmenge:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Tag . . . | 535.5 g | | 15. Tag . . . | 228 g | |
| 2. „ . . . | 414 „ | | 16. „ . . . | 344 „ | |
| 3. „ . . . | 409 „ | | 17. „ . . . | 401 „ | |
| 4. „ . . . | 570 „ | | 18. „ . . . | 231 „ | |
| 5. „ . . . | 545.5 „ | | 19. „ . . . | 388.3 „ | |
| 6. „ . . . | 358 „ | | 20. „ . . . | 300 „ | |
| 7. „ . . . | 540.2 „ | | 21. „ . . . | 207.7 „ | |
| 8. „ . . . | 404 „ | | 22. „ . . . | 155 „ | |
| 9. „ . . . | 115 „ | | 23. „ . . . | 343 „ | |
| 10. „ . . . | 195 „ | | 24. „ . . . | 310.5 „ | |
| 11. „ . . . | 382 „ | | 25. „ . . . | 273 „ | |
| 12. „ . . . | 505 „ | | 26. „ . . . | 333 „ | |
| 13. „ . . . | 369 „ | | 27. „ . . . | 235 „ | |
| 14. „ . . . | 277.7 „ | | 28. „ . . . | 141 „ | |

| | |
|---|---|
| 29. Tag . . . | 230 g |
| 30. „ . . . | 390 „ |
| 31. „ . . . | 303 „ |
| 32. „ . . . | 386 „ |
| 33. „ . . . | 277 „ |
| 34. „ . . . | 389 „ |
| 35. „ . . . | 244.5 „ |

Harn der letzten
3 Tage: 786 g
= 262 pro Tag.

Kleist hat bei einer Dame nach Dosen von 0,25 g Veronal Polyurie auftreten sehen und experimentell den Nachweis geliefert, dass dieselbe auf einer durch Versonal bewirkten Erweiterung der Blutgefässe beruht.

Er legte bei einem grossen Hund die Carotis frei, fing das Blut auf, entfernte nach eingetretenem Verblutungstod die rechte Niere samt Fettkapsel, versorgte die Arterie und Vene mit Kanülen und schaltete die Niere in den Durchströmungsapparat von Kobert und Thomsen ein. Das Blut wurde defibriniert und koliert, 200 ccm desselben 8 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung von 40°, in der 0,04 Veronal gelöst sind, unter stetem Umrühren langsam zugetropft. Dieses Veronalblut wurde in das kleinere, das übrige Blut in das grössere Reservoir gefüllt. 40 Minuten nach dem Schlachten des Tieres begann die Durchströmung der Niere mit normalem Blut unter konstantem Druck von 120 Hg. Die pro Minute ausfliessende Venenblutmenge wurde auf eine Konstante gebracht und stieg sofort nach dem Einsetzen der Veronaldurchströmung von 45 auf 50 und 56, ging bei normalem Blut wieder zurück auf 45, um bei Veronalblut wieder auf 75 zu steigen. Bei längerem Durchströmen war die Erweiterung der Gefässe noch erheblicher. Von der Konstante 15 stieg die Ausflussmenge in 17 Minuten auf 80.

Köhler hat in seiner Dissertation eine ganze Anzahl von Fällen von Harnvermehrung infolge von Veronalgaben beim Menschen beschrieben und empfiehlt es direkt als Diureticum.

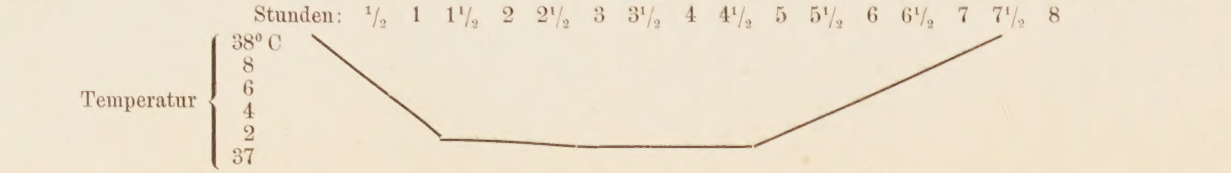
Nach jeder Veronalgabe erfolgte ein Abfall der Körpertemperatur um 1—2,5°. Das Maximum der Temperaturerniedrigung war gewöhnlich nach 3 Stunden, spätestens nach $3^1/_2$ Stunden erreicht. Es hielt 2 Stunden hindurch an, und dann begann die Temperatur wieder langsam zu steigen. Man kann somit wohl von einer Veronalkurve sprechen. Sie fällt steil ab, verläuft dann eben, um wieder allmählich anzusteigen. Diese Temperaturerniedrigung erklärt sich aus der Ruhe und (wenigstens nach Trautmann) der durch sie bedingten Verminderung des Eiweisszerfalls. Bei starker Bewegung des Hundes verzögerte sich nämlich der Temperaturabfall, so am 23. Tage, an welchem der

Hund lebhaft bewegt wurde. Hier stieg sogar die Temperatur zwei Stunden nach der Veronalgabe von 38,7° auf 39,1° und erst nach einstündiger Ruhe war sie auf 38,1° gefallen. — Von Einfluss mag auch ausserdem sein eine stärkere Blutdurchströmung der Haut nach Veronal, wie ich sie bei meinem Hund regelmässig ausgeprägt sah durch eine helle Rötung der Kopfhaut, besonders der weniger behaarten Innenfläche der Ohren. Köhler hat an sich selbst vor dem Einschlafen nach Veronal ein regelmässig eintretendes, prickelndes Wärmegefühl in der ganzen Körperhaut beobachtet. Es dürfte deshalb auch falsch sein, das beim Hunde auftretende Zittern als Schüttelfrost aufzufassen, es handelt sich hier wohl mehr um Krämpfe.

# Tabelle

## über die Körpertemperatur bei Veronalbehandlung.

| Tag | Anfangs-Temperatur | Temperatur nach ½ | 1 | 1½ | 2 | 2½ | 3 | 3½ | 4 | 4½ | 5 | 5½ | 6 | 6½ | 7 | 7½ | 8 | 8½ | 9 Stunden |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I. | 38.9° C | — | 37.9 | — | — | — | — | 37.7 | — | — | — | 38.2 | — | — | — | — | — | — | — |
| III. | 38.2 | — | — | 37.3 | — | — | 37.2 | 37.2 | — | 37.2 | — | — | — | — | — | — | 38.4 | — | — |
| IV. | 39.2 | — | — | 37.6 | — | 37 | — | 37.2 | — | 37.4 | — | 38 | — | — | — | — | — | — | — |
| V. | 38.7 | — | 37.7 | — | 36.9 | — | 36.2 | — | 36.4 | — | 37.6 | — | 37.7 | — | — | — | — | — | 38 |
| VII. | 38.4 | — | — | — | 38.3 | 38 | — | 38.1 | — | 37.7 | — | 37.7 | — | 37.7 | — | — | — | — | — |
| VIII. | 38.4 | — | — | 37.2 | — | 37 | — | — | 37.1 | — | 38.5 | — | 38.5 | — | — | — | — | — | — |
| X. | 39.2 | — | — | 38.6 | — | 38.5 | — | 38.2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| XII. | 39.1 | — | — | — | — | — | 38 | — | 37.8 | — | 37.8 | — | 38.3 | — | 38.6 | — | — | — | — |
| XIV. | 39 | — | — | — | — | — | 38 | — | 38.2 | — | 38.2 | — | 38.2 | — | — | — | — | 39.1 | — |
| XVI. | 39 | — | — | — | — | — | 38.2 | — | 38.2 | — | 38.4 | — | 38.4 | — | — | — | — | — | — |
| XVII. | 38.6 | — | — | — | — | 37.8 | — | 37.6 | — | 37.6 | — | 37.9 | — | 38.3 | — | — | — | — | — |
| XVIII. | 38.9 | — | — | — | 38.5 | — | 38.3 | — | 38 | — | 38 | — | — | — | 38.6 | — | — | — | — |
| XIX. | 38.9 | — | — | — | 38.1 | — | 38 | — | 38 | — | 38.3 | — | — | — | — | — | 38.6 | — | — |
| XX. | 38.9 | — | 38.3 | — | 38.1 | — | — | — | — | — | — | — | 38.4 | — | — | — | 38.5 | — | — |
| XXI. | 38.6 | — | — | 38.1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| XXII. | 39.2 | — | — | — | 38.5 | — | 38.3 | — | 38 | — | 38 | — | 38.2 | — | — | — | — | — | — |
| XXIII. | 38.7 | — | — | — | 39.1 | * | 38.1 | — | 37.8 | — | — | — | — | — | 38.3 | — | — | — | — |
| XXIV. | 38.5 | — | 38.4 | — | 37.8 | — | 37.8 | — | — | — | 38.2 | — | — | — | 38.6 | — | — | — | — |
| XXV. | 38.4 | — | 38.1 | — | 37.8 | — | 37.8 | — | — | — | 38.3 | — | — | — | 38.6 | — | — | — | — |
| XXVI. | 38.6 | — | — | — | 38.3 | — | 37.9 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| XXIX. | 38.7 | — | 38.5 | — | 38 | — | 38.1 | — | 38.1 | — | 38.3 | — | — | — | 38.6 | — | — | — | — |




*) Erklärt sich wohl daraus, dass der Hund kurz vor der Messung lebhaft bewegt worden war.

Die Ernährung beeinflusste Veronal in günstiger Weise. Vor allem war der Appetit ein bedeutend besserer als vorher. Das Körpergewicht, das in drei dem Versuch vorausgehenden Wochen nur um 150 g zugenommen hatte, von 5600 auf 5750 g, stieg in den 5 ersten Tagen der Veronalbehandlung auf 6000 g, betrug am neunten Tage 6020 g und hielt sieh vom 18. Tage ab auf 6500 g.

---

Das Veronal zeigt bei längere Zeit (50 Tage) fortgesetztem Gebrauch eine auffällige Konstanz in seinen Wirkungen auf den tierischen Organismus. Seine Ausscheidung erfolgt ausschliesslich durch die Nieren und findet stets zu gleichem Prozentsatz statt und zwar unter Berücksichtigung der Analysenfehler etwa zu 70 %. Es verursacht auch bei längerem Gebrauch beim Hunde Polyurie und eine bis zu 2,5 ° betragende Herabsetzung der Körpertemperatur. Die Ernährung beeinflusst es in günstiger Weise.

---

Zum Schlusse gestatte ich mir, Herrn Prof. Geppert für Stellung des Themas und Rat bei Bearbeitung desselben sowie der Firma E. Merck, Darmstadt und namentlich Herrn Dr. Klein für Ueberlassung der Mittel des Laboratoriums und stete Hilfe bei der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

# Lebenslauf.

Ich, Karl Julius August Hofmann, geboren zu Alsfeld am 3. August 1877 als Sohn des Volksschullehrers Karl Hofmann, besuchte die Realschule zu Alsfeld und das Realgymnasium zu Giessen und erlangte 1895 das Reifezeugnis. Alsdann studierte ich an der Universität Giessen und an den Tierärztlichen Hochschulen zu München und Dresden, wo ich 1899 als Tierarzt approbiert wurde. Ich war dann als praktischer Tierarzt in Butzbach (Oberhessen), in Glauchau (Sachsen), in Marburg (a. d. Lahn), in Heringen (Helme), als staatlich subventionierter Veterinärarzt in Homberg (a. d. Ohm) tätig, verwaltete dann das Kreisveterinäramt Bingen, war vom Februar 1905 ab als veterinärärztlicher Hilfsarbeiter am Ministerium des Innern zu Darmstadt verwandt und bin seit Juni 1905 mit der Verwaltung des Grossh. Kreisveterinäramtes Alsfeld beauftragt. Am 3. August 1905 bestand ich die mündliche Prüfung zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde an der Universität Giessen.